

UNIVERSITÉ DE BÂLE
FACULTÉ DE MÉDECINE

INSTITUT D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Directeur : Prof. Dr A. WERTHEMANN

Travail exécuté sous la direction du Dr S. SCHEIDEGGER, Priv. Doc.

SYNDROME DE CUSHING

(Observation d'un cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BÂLE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

FRANK PAILLARD

MÉD. DIPL. FÉD.

de Sainte-Croix (Vaud)

LAUSANNE

IMPRIMERIE LA CONCORDE

1944

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Herrn Prof. Dr. A. Werthemann.

Tag der Promotion : 20. Dezember 1940.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546710_0105

UNIVERSITÉ DE BÂLE
FACULTÉ DE MÉDECINE

INSTITUT D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Directeur : Prof. Dr A. WERTHEMANN

Travail exécuté sous la direction du Dr S. SCHEIDEGGER, Priv. Doc.

SYNDROME DE CUSHING

(Observation d'un cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BÂLE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

FRANK PAILLARD

MÉD. DIPL. FÉD.

de Sainte-Croix (Vaud)

LAUSANNE

IMPRIMERIE LA CONCORDE

1944

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Herrn Prof. Dr. A. Werthemann.

Tag der Promotion : 20. Dezember 1940.



Qu'il me soit permis d'exprimer à Monsieur le Docteur S. Scheidegger mes remerciements très sincères pour ses précieux conseils et pour l'aide apportée à l'élaboration de cette thèse par ses préparations et par ses photographies histologiques.

SYNDROME DE CUSHING

(Observation d'un cas)

Le Syndrome de Cushing, que l'hypothèse ramène actuellement, comme d'ailleurs la plupart des maladies hypophysaires, à un trouble du système hypophyso-dencéphalique, n'a pas donné lieu jusqu'à présent, à côté des transformations pituitaires, à des trouvailles pathologiques microscopiques de la région dencéphalique. Aussi le cas de Syndrome de Cushing, que nous étudions ici, présente un intérêt particulier grâce aux altérations microscopiques découvertes dans le pont de Varole et dans le dencéphale, ceci à côté d'un adénome basophile hypophysaire.

DESCRIPTION DU CAS

Homme K. Bo. 31 ans.

DONNÉES CLINIQUES (observations du Claraspital, Bâle (Dir. : Prof. Dr Gigon) et de la Policlinique médicale universitaire de Bâle) : Evolution de la maladie d'une année.

Les premiers symptômes se manifestent par une bouffissure de la peau ; puis se développe une forte adiposité qui reste limitée au tronc et au cou. Le patient présente des altérations psychiques. La pression sanguine est élevée en permanence, oscille

autour de 200 mm/Hg et monte parfois jusqu'à 300 mm/Hg. Très tôt dans les urines on décèle de l'albumine et du sucre. Une ostéoporose de la colonne et des côtes est révélée par la radiographie, déjà peu de mois après le début de la maladie ; au premier plan de celle-ci, il faut signaler une forte altération des reins et une insuffisance cardiaque prononcée. Au cours de son état, le patient fait une pneumonie grave et s'en remet relativement rapidement ; presque pas de réaction fébrile. Son état cardiaque nécessite quelques semaines de traitement hospitalier. Il souffre d'insuffisance et de dilatation du cœur, de catarrhe, de stase pulmonaire et d'œdème généralisé. Les recherches de laboratoire ont donné les résultats suivants : Urine : Glucosurie de 1,3 à 4 %, albuminurie de 0,6 à 3 ‰, et ayant atteint au début de la maladie jusqu'à 12 ‰ ; acétone négatif. Sang : Hémoglobine 110, érythrocytes 5 808 000, leucocytes 9400.

La Cholestérinémie donne des valeurs de 500, 690 et 960 mg %.

La Glycémie varie de 170 à 470 mg %. Calcémie : 9,0 mg %.

Vitesse de sédimentation : 26/46. Séro-réaction négative.

Le diabète est traité par l'insuline et la diète, et réagit de façon tout à fait insuffisante à cette thérapeutique.

Pendant les derniers mois, le malade accuse de très fortes douleurs abdominales qui exigent un traitement continu à la morphine et la scopolamine. Il meurt d'insuffisance cardiaque et dans un état de stase et d'œdèmes généralisés. L'autopsie a lieu une heure et demie plus tard.

EXTRAIT DU PROTOCOLE D'AUTOPSIE (Dr Scheidegger),
n° 1032/36. Institut d'anatomie pathologique, Bâle.

Homme de taille un peu au-dessus de la moyenne, présentant une obésité particulière du tronc, du cou et du visage, mais n'atteignant pas les membres ; les avant-bras et les jambes cependant sont épaissis par un très fort œdème de genre éléphantiasique. Forts œdèmes généralisés. Le tissu graisseux est très aqueux, la musculature faiblement développée. Le visage présente une teinte rougeâtre et un aspect de pleine lune. Les cheveux sont brun foncé, légèrement clairsemés. La peau de l'abdomen montre des vergetures et des formations vésiculaires. Sur la peau du visage se trouvent de nombreuses et fines pustules d'acné. Forte insuffisance de calcification des côtes, des vertèbres, du

sternum et du bassin. Le thorax est élastique et le sternum particulièrement flexible. L'os iliaque et les vertèbres présentent une malacie particulière. Il n'y a pas d'ostéoporose de la clavicule, ni du fémur, ni de la boîte crânienne.

Le cœur est agrandi et lourd (525 gr.), type de cœur bovin. Hypertrophie et relâchement des parois cardiaques gauche et droite. Ici et là, de fines cicatrices du myocarde. Adhérences péricardiques dans la région ventriculaire gauche. Signes de stase généralisée.

Les poumons présentent de l'induration brune, de l'hypostase, de l'œdème chronique et de l'emphysème. Foyers de bronchopneumonie confluents dans les parties antérieures du lobe supérieur gauche. Bronchite de stase.

Rate de stase.

Foie de stase avec stéatose diffuse et transformation de l'architecture lobulaire. La vésicule biliaire contient une bile jaunâtre, filante. Il n'y a pas de lithiase biliaire.

La surrénale gauche est hypertrophiée, sa corticale en particulier est épaissie, très fortement colorée en jaune. La médullaire est bien développée. La surrénale droite est très grosse, la corticale très jaune, la zone pigmentaire bien développée. La médullaire est moins large qu'à gauche, blanchâtre.

Reins : la capsule graisseuse est très développée ; la capsule fibreuse se détache difficilement et adhère fortement aux pôles. Le parenchyme rénal est bigarré, trouble. Les deux reins sont sclérosés et petits par rapport aux autres organes. Cependant, l'écorce n'est pas amincie, semble plutôt large relativement à l'épaisseur du reste de l'organe. Les cônes médullaires sont très irrigués à leur pointe ; sur la coupe on distingue des traînées et des points rougeâtres et jaunâtres, en particulier dans l'écorce.

La prostate est petite, de consistance ferme, bien délimitée.

Les testicules sont de grosseur moyenne ; le tissu est pâle, jaunâtre, les canalicules spermatiques ne se laissent pas facilement détacher.

Le pancréas est assez ferme ; la région caudale particulièrement infiltrée de graisse.

La thyroïde, relativement petite, présente surtout dans le lobe gauche des nodules très sclérosés en leur centre. Le tissu thyroïdien encore présent est gris jaunâtre, assez brillant comme de la colloïde.

L'aorte est plutôt étroite ; on remarque sur sa paroi de fines taches jaunâtres et, dans sa partie descendante thoracique quelques dépôts blanchâtres surélevés. Les vaisseaux coronaires sont souples, ne sont pas tachés ; la branche descendante gauche est un peu élargie.

Le thymus est en grande partie transformé en graisse.

La substance cérébrale est fortement œdémaciée ; les ventricules latéraux moyennement dilatés. Le quatrième ventricule est large, l'épendyme brillant. Les artères basales sont souples.

L'épiphyse est petite, assez ferme, légèrement brunâtre.

L'hypophyse est très enfoncée dans la selle turcique et de forme régulière.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Hypophyse : Dans une vue d'ensemble de la coupe sagittale et médiane, on reconnaît déjà à la loupe que la neurohypophyse paraît très petite par rapport à l'adénohypophyse. La région basale du lobe nerveux est en contact immédiat sur toute sa longueur avec une masse adénomateuse, très riche en cellules et très irriguée. Il y a une limite nettement tranchée entre les lobes antérieur et postérieur (fig. 1).

Dans la partie intermédiaire se trouvent d'assez grandes cavités kystiques remplies de colloïde et revêtues d'un épithélium cubique assez élevé ; à l'intérieur de certaines de ces cavités on distingue de grandes cellules libres à protoplasme lâche et à petits noyaux.

L'adénome, situé sous le lobe postérieur, frappe par la forme de ses cellules ; celles-ci sont, pour la plupart, de grands éléments cylindriques. Leur disposition est surtout tubulaire, parfois aussi papillaire et sans ordre déterminé. Certains groupes de ces cellules sont disposés autour de vaisseaux capillaires, autour de cavités virtuelles ou contenant de la colloïde éosinophile ou légèrement basophile. Ces cellules apparaissent également en longues rangées le long de vaisseaux ou de fines travées conjonctives. Les capillaires sont abondants, beaucoup contiennent des globules rouges. Toutes les cellules de l'adénome ne présentent pas la même intensité de coloration. Certaines sont extrêmement basophiles et c'est surtout près de la région intermédiaire que l'on trouve des groupes d'éléments basophiles très foncés et de forme plutôt arrondie et semblables aux cellules basophiles habituelles

du lobe antérieur. Quant aux cellules cylindriques, on remarque que leur basophilisme est très irrégulier ; il est des cellules très peu colorées, d'autres faiblement basophiles, d'autres dont la base est très basophile et le reste du protoplasme ne l'est que très faiblement ; il en est enfin qui sont bien colorées (fig. 2). Près de la limite entre l'adénome et le lobe antérieur, et ici et là dans l'adénome, on rencontre de petits groupements cellulaires à protoplasme clair, à noyaux petits, très riches en chromatine, qu'on peut considérer comme cellules chromophobes. Il n'y a pas de cellules éosinophiles. La dimension des noyaux des cellules basophiles de l'adénome est assez variable et de forme allongée ou arrondie ; la richesse en chromatine est également très changeante.

La limite entre l'adénome et le lobe postérieur nerveux est nette, régulière, et se fait par la contiguité immédiate de leurs éléments respectifs sans tissu médian conjonctif.

La partie de la capsule dure-mérienne qui borde la tumeur est amincie et infiltrée, par places, par des cellules de l'adénome ; celles-ci sont d'ailleurs en voie d'atrophie et de pyknose. A un endroit, cette infiltration dépasse légèrement la capsule.

Le lobe antérieur de l'hypophyse présente à sa périphérie une nécrose fraîche avec fonte cellulaire et nucléaire. Tout le lobe antérieur est très irrigué. Pour ce qui concerne la répartition des divers éléments cellulaires, on remarque que les basophiles ne sont pas particulièrement nombreux. On trouve par endroits des groupes de cellules assez grandes, ressemblant par leur forme et leurs noyaux aux cellules basophiles voisines, mais qui ne présentent plus le fin granulé de celles-ci et sont d'aspect vitreux, tout en ayant un fond de coloration très faiblement basophile. (Transformations hyalines des cellules basophiles de *Crooke* ?) Les éosinophiles sont nombreuses, partout bien apparentes, et beaucoup plus abondantes dans les régions centrales de l'hypophyse. Les cellules principales sont assez abondantes. Les capillaires sont nombreux et fortement remplis de globules rouges.

Cerveau : Il est fait un examen histologique de préparations colorées au Nissl du bulbe, du pont de Varole, des ganglions de la base, de l'écorce cérébrale et du cervelet. On ne trouve nulle part de réaction inflammatoire importante, à proprement parler. Les vaisseaux présentent une forte stase avec légères transformations de leurs parois, de degré très différent selon les régions céré-

brales examinées ; les vaisseaux du pont et du diencéphale sont frappés de sclérose particulièrement marquée avec fort épaissement et hyalinisation de leurs parois. D'autres vaisseaux, par contre, n'ont pas du tout d'élargissement ou de sclérose parietale. Autour de ces foyers d'artério-sclérose caractéristique se trouvent de fines hémorragies que l'on peut désigner comme déjà anciennes. Ces foyers hémorragiques périvasculaires très petits sont, pour une part, entourés de dépôts d'hémosidérine, de cellules à granulations graisseuses et de processus de déblaiement glioux. Un de ces foyers assez grand se trouve isolé dans le pont de Varole. On rencontre dans quelques cellules ganglionnaires isolées des signes de dégénérescence.

Surrénale : La surrénale est pourvue d'une corticale très épaisse. La zone fasciculée est particulièrement développée. A l'intérieur de la corticale, les cellules sont disposées par endroits en formations adénomateuses. On trouve également de petits noyaux adénomateux corticaux à l'intérieur de la médullaire et immédiatement en dehors de la corticale dans le tissu graisseux.

Le *pancréas* montre, par places, une assez forte infiltration graisseuse et une légère fibrose. Les îlots de Langerhans sont souvent denses, quelques-uns sont agrandis et bien délimités ; d'autres sont petits et certains atteints de dégénérescence atrophique. Les vaisseaux sont fins (fig. 3).

Poumon : On remarque une forte stase, avec d'abondantes cellules cardiaques. Foyers pneumoniques anciens en partie et abcédés et, d'autre part, des infiltrations inflammatoires fraîches. Dans les petits vaisseaux pulmonaires, on trouve quelques thrombus.

Le tissu graisseux médiastinal laisse voir des restes extrêmement faibles de *thymus*, conservés autour des vaisseaux ; la plus grande partie du tissu n'est que purement de la graisse sans amas cellulaires lymphatiques.

Le *myocarde* montre de la dégénérescence graisseuse et de l'atrophie brune. Ici et là, stéatose des cellules endothéliales.

Le *foie* présente de grossières et fines gouttelettes de stéatose cellulaire, et des signes de forte stase sanguine et de transformation de l'architecture lobulaire.

Dans les *reins*, on rencontre une forte dégénérescence graisseuse canaliculaire, une réaction inflammatoire à l'intérieur de glomérules et des hémorragies dans les canalicules rénaux. On trouve partout des formations de cylindres, par places surtout épithéliaux, ailleurs essentiellement hyalins. Forte artério-et artériolosclérose.

La *rate* donne l'image d'hyperplasie pulpaire, de tuméfaction et de stase sanguine. Dépôts d'hémosidéline.

La *thyroïde* est constituée de nodules de diverses grandeurs. La colloïde est éosinophile dans les vésicules. Formation de petits et moyens follicules à épithélium cubique, sans prolifération. En maints endroits, le centre des nodules thyroïdiens est sclérosé et d'aspect hyalin.

Les *testicules* offrent une très faible spermatogénèse. Fibrose testiculaire et œdème interstitiel. Ici et là, on trouve une infiltration inflammatoire nette, dans le tissu interstitiel en particulier. Les cellules de Leydig sont peu développées (fig. 4).

L'*épiphyse* cérébrale est relativement grande, infiltrée par de nombreux nodules calcifiés caractéristiques. A quelques endroits, le tissu présente un peu de sclérose conjonctive.

Système osseux : Dos de la selle turcique (Clivus de Blumenbach) : le matériel est coupé sans être décalcifié. On remarque des trabécules osseux très minces ; des rubans osseux très délicats se trouvent dans la moelle grasseuse qui contient encore quelques foyers isolés d'hémopoïèse. — L'architecture osseuse n'est pas altérée, il faut surtout remarquer que la structure osseuse est mince et pauvre en calcaire. Il est particulier que les parties centrales des trabécules sont pauvres en calcaire alors que leur périphérie en est plutôt riche.

Le sternum et les côtes présentent une très forte ostéoporose ; les trabécules osseux sont minces et faibles, parfois irrégulièrement disposés et courbes (images de déformation). La corticale montre une image de destruction irrégulière ; c'est à peine si l'on rencontre une région où la couche corticale est encore compacte, et on trouve avant tout des réactions de destruction à côté de figures de transformation structurale osseuse. Il n'y a pas de néoformation conjonctive dans la moelle. On ne peut déterminer de

grande différence entre la teneur calcaire des parties centrales et celle des parties périphériques des trabécules osseux ; il semble que la perte en calcaire est ici de même intensité. Les os, contenant une moelle purement graisseuse, ont à peine d'ostéoporose ; inversement, ceux qui sont riches en moelle active sont assez fortement porosés. Il semble que, dans une certaine mesure, la décalcification est en relation avec l'activité de la moelle osseuse (fig. 5 et 6).

DIAGNOSTIC ANATOMIQUE.

Syndrome de Cushing. Adénome basophile de l'hypophyse. Hyperplasie corticosurrénale. Adiposité limitée au tronc, au cou et au visage. Forte ostéoporose des côtes, des vertèbres, du sternum et du bassin. Vergetures et formations vésiculaires de la peau de l'abdomen. Cœur bovin avec hypertrophie gauche hypertensive. Glomérulo-néphrite chronique. Forte artério-et artériolo-sclérose rénale et néphrose lipoïde bilat. Artériosclérose cérébrale limitée particulièrement dans la région pontique et diencephalique ; petites hémorragies du pont.

Signes de stase chronique généralisée. Rate de stase. Foie de stase et stéatose hépatique. Léger catarrhe de stase du tube digestif. Oedèmes chroniques des extrémités supérieures et inférieures ; anasarque. Légère tuméfaction cérébrale. Broncho-pneumonie confluyente des parties antérieures du lobe supérieur gauche. Hypostase, œdème pulmonaire chronique et emphysème. Hypertrophie cardiaque droite modérée. Adhérences péricardiques localisées sur le ventricule gauche. Cystite hémorragique légère et dilatation de la vessie. Météorisme. Adiposité du pancréas.

SIGNES CLINIQUES DU SYNDROME DE CUSHING

Avant d'étudier les altérations organiques pouvant être considérées comme pathogéniques du Syndrome de Cushing (S. de C.), nous faisons ici un résumé des signes cliniques assez régulièrement observés au cours de cette affection et dont notre cas présente les caractères les plus essentiels.

Signes d'ordre morphologique :

A d i p o s i t é localisée au thorax, au cou, au visage, à l'abdomen (excluant les bras, les jambes, les hanches).

V e r g e t u r e s p o u r p r é e s aux lieux d'accumulation graisseuse et aussi tout à fait indépendamment de celle-ci (abdomen, dos, seins, aisselles, épaules, cou).

H y p e r t r i c h o s e modérée, particulière à la femme, avec type masculin.

Pigmentations cutanées.

Altérations de la peau (sécheresse, desquamation, perte d'élasticité. Disposition à l'acné et aux abcès sous-cutanés, indépendamment de toute piqûre ou de toute faute thérapeutique).

Signes d'ordre vasculo-sanguin :

H y p e r t e n s i o n permanente, élevée, assez instable.

A s p e c t pléthorique dû à une ectasie capillaire, particulièrement marqué à la face.

P o l y g l o b u l i e.

Acrocyanose — Hémorragies sous-cutanées (fragilité vasculaire).

Oedèmes des extrémités.

Parfois tendance à la tachycardie (éréthisme cardiaque).

Signes de répercussion polyendocrinienne :

Troubles g é n i t a u x ; aménorrhée, frigidité, cycle menstruel atypique ; impuissance.

Troubles o s t é o p o r o t i q u e s frappant principalement la colonne et les côtes. Cyphose cervico-dorsale.

Hypercholestérimie.

Hyperglycémie.

Quelquefois troubles de l'hydrémie, polyurie, polydipsie.

Signes accessoires :

Hémianopsie (peu fréq.).

Troubles psychiques.

Signes subjectifs :

Maux de tête.

Douleurs osseuses, de la colonne, des membres.

Douleurs abdominales et pesanteur dans les régions présentant de l'obésité. Douleurs de la région cardiaque. Asthénie, forte fatigabilité, faiblesse musculaire persistante.

Nervosité.

Parmi les symptômes cardinaux se placent l'adiposité, l'hypertension, l'ostéoporose, les vergetures pourprées, l'aspect pléthorique, un hirsutisme modéré.

La maladie est plus fréquente chez la femme et la plus grande fréquence du Syndrome se place entre 20 et 30 ans. Il n'y a pas de transmission héréditaire, mais les malades sont souvent de familles ayant tendance à l'obésité.

La symptomatologie de l'image clinique est extraordinairement irrégulière et de nombreux signes cités ci-dessus sont assez souvent absents ou très peu marqués ; on rencontre ainsi des formes frustes, oligosymptomatiques du S. de C.

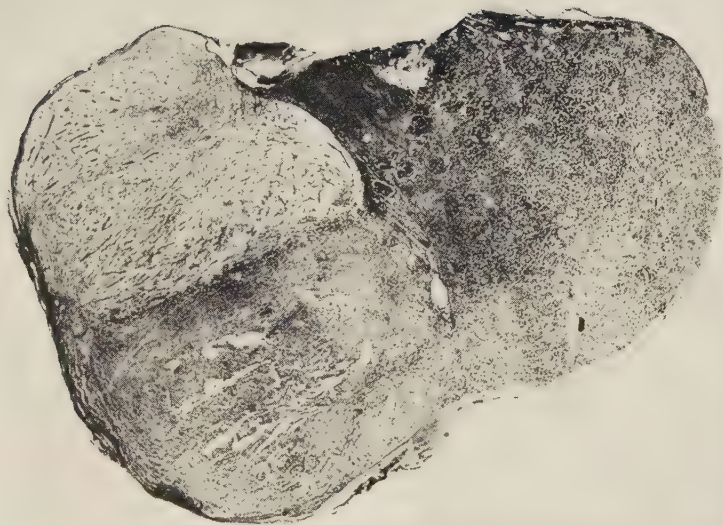


Fig. 1.

Hypophyse. — Vue d'ensemble.

A droite : adénohypophyse relativement petite.

A gauche : neurohypophyse, et à sa base un gros adénome occupant une bonne moitié de celle-ci.

(Grossissement à la loupe.)

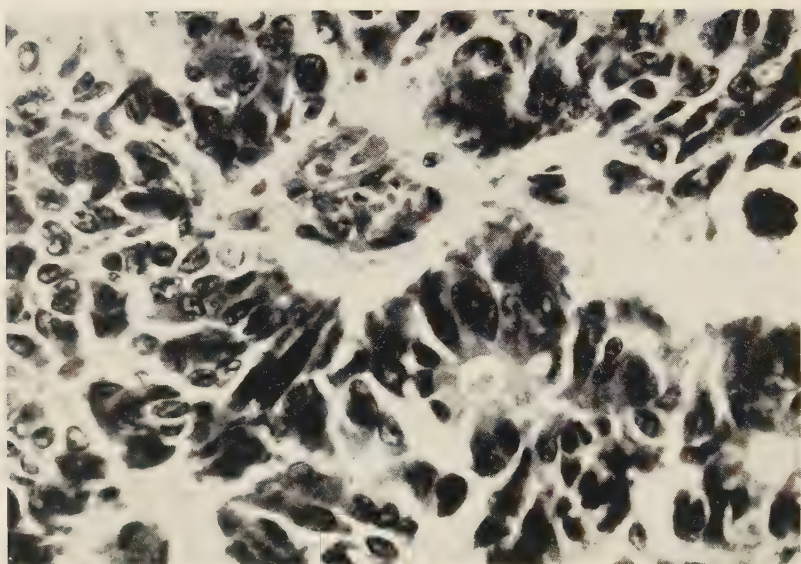


Fig. 2.

Adénome basophile de l'hypophyse à grandes cellules cylindriques, disposées concentriquement autour des vaisseaux, et formant aussi de petits follicules. (Fort grossissement.)

PATHOGÉNÈSE

BASES ANATOMO-PATHOLOGIQUES PRIMAIRES.

Les altérations anatomo-pathologiques glandulaires les plus fréquemment rencontrées et considérées actuellement comme pouvant être primaires et essentielles pour la genèse du S. de C. sont :

d'une part un adénome ou une hyperplasie des cellules basophiles de l'hypophyse ;

d'autre part, des adénomes ou hyperplasies cortico-surrénales.

Ces trouvailles sont de loin les plus fréquentes, mais elles peuvent aussi manquer et ne suffisent ainsi pas à expliquer le syndrome. Celui-ci peut apparaître accompagné d'un adénome basophile seul, ou bien couplé avec des hyperplasies cortico-surrénales ; ailleurs, l'adénome basophile manque et seules les cortico-surrénales sont hyperplasiées.

Les adénomes basophiles sont d'une façon générale petits et l'hypophyse est peu ou pas augmentée de volume ; rien ne laisse supposer une tumeur à l'image radiologique de la selle turcique ou de son contenu, excepté les cas de tumeur maligne. *Malaguzzi*, en citant 87 cas de la littérature, en trouve 49 présentant un adénome basophile, 21 avec des altérations différentes ou d'autres tumeurs de l'hypophyse et 9 où l'on ne rencontre aucun adénome pituitaire, mais des adénomes cortico-surrénaux.

La littérature offre de nombreux cas de S. de C. ramenés à des découvertes anatomiques paraissant plus exceptionnelles, par exemple :

Un adénome éosinophile (*Reichmann, Horneck, Kon-schegg*).

Un adénome chromophile.

Un adénome à cellules fœtales de Kraus (*Menzel*).

Un carcinome à cellules basophiles avec métastases
(*Cohen, Dible*).

Une tumeur du thymus (carcinome, hyperplasie).

Un adénome malin à cellules basophiles et éosinophiles
(*Apfelbaum*).

Une tumeur épithéliale polymorphe de l'hypophyse
(*Petit Dutailis*).

Un tératome de l'ovaire contenant en grande partie du
tissu différencié de glande à sécrétion interne, consi-
déré comme tissu du lobe antéhypophysaire (*Krönke*).

Un cas post-traumatique crânien (éclat d'obus) dont le
syndrome apparut 12 ans plus tard ; 7 ans après,
l'opération découvre une tumeur hypophysaire à cel-
lules chromophobes (*Wijnblad*).

Enfin, il faut rappeler les cas où existe un adénome
basophile sans aucun signe du Syndrome de Cushing.

Depuis 1932, date de la parution du mémoire de *Cushing*
sur le Pituitary Basophilism, on a remarqué que le syn-
drome génito-surrénal (interrenalismus), connu déjà bien
auparavant, reproduisait trait pour trait tous les symp-
tômes du Syndrome de Cushing, et que l'identité des
deux images était complète. La controverse dure encore
dans le fait de savoir si, dans le S. de C., l'adénome baso-
phile est primaire ou secondaire par rapport à l'hyper-
trophie cortico-surrénale.

Cushing ramène le S. de C. à l'adénome basophile et
reconnaît cependant que l'image clinique était connue
depuis longtemps, mais toujours attribuée à l'origine sur-
rénalienne (interrenalisme, syndrome génito-surrénal).

Berblinger admet comme base morphologique l'adé-
nome ou l'hyperplasie basophile antéhypophysaire et

ajoute que l'origine primaire est combattue et qu'une partie des manifestations est à ramener aux effets intermédiaires des surrénales.

Kraus ne peut concevoir l'hyperplasie et l'adénome basophile ou les hypertrophies cortico-surrénales que comme des réactions à des troubles du métabolisme des graisses qui seraient à l'origine de la maladie ; il pense en outre à l'influence cérébrale et mésentéphalique en particulier.

Crooke a présenté un nouveau point de vue, attribuant le S. de C. à des altérations hyalines et à une disparition des granulations des cellules basophiles antéhypophysaires. *Crooke* et *Rasmussen* ont trouvé ces altérations dans 12 cas de S. de C. Il s'agit, en réalité, non pas de destructions cellulaires, mais de transformations protoplasmiques des cellules basophiles. Un adénome basophile accompagnait seulement une partie des cas, et manquait dans l'autre. Ces altérations cytologiques de *Crooke* ne coïncident jusqu'à présent qu'avec le S. de C. et n'ont pas été rencontrées dans d'autres images cliniques, d'où leur importance pour le S. de C.

J. Bauer a convenu d'appeler Syndrome de Cushing l'image clinique, et maladie de Cushing ce même syndrome dû de façon certaine à l'adénome basophile.

Nous verrons plus loin les éléments d'essais de diagnostic différentiel proposés par quelques auteurs pour la distinction du syndrome d'origine surrénalienne de celui d'origine pituitaire.

IMPORTANCE DES RELATIONS HYPOPHYSO-DIENCÉPHALIQUES.

L'intérêt de l'examen anatomo-pathologique de notre cas réside particulièrement dans la découverte de légères altérations du diencéphale et du pont de Varole, à côté des autres formations pathologiques connues et habituelles du S. de C.

Dans les maladies hypophysaires, les lésions des lobes antérieur et postérieur sont à relier étroitement au diencéphale, à la région sous-thalamique. Tout trouble hypophysaire doit être considéré comme trouble du système hypophyso-diencephalique (*Berblinger*). La glande pituitaire, cependant, semble avoir la suprématie dans le système.

Boon, dans sa schématisation des relations hypophyso-diencephaliques, conclut : D'une part les centres de l'hypothalamus innervent directement les lobes postérieur et intermédiaire de l'hypophyse, d'autre part les noyaux hypothalamiques « supranucléaires » exercent par la voie des centres bulbaires, par la moelle cervicale et le ganglion cervical supérieur, une influence fonctionnelle sur le lobe antérieur. Inversement, l'hypophyse influe sur l'hypothalamus par ses hormones, soit directement par la voie de la tige pituitaire, soit par voie indirecte sanguine. Des recherches de *Greving* et *Pines* ont permis à ces auteurs de suivre les fibres nerveuses depuis les noyaux diencéphaliques jusqu'à l'hypophyse et leur arborisation jusqu'à la région intermédiaire.

Roussy et *Mosinger* ont pu suivre également les fibres venant de l'hypothalamus et leurs terminaisons dans les régions diverses de la glande pituitaire ; ils ont en plus prouvé la présence de fibres allant du ganglion cervical supérieur, le long de la carotide, jusqu'à l'hypophyse.

Le déversement des produits de sécrétion colloïde pituitaire dans les noyaux tubériens est un fait contrôlé chez les mammifères ; il a lieu par le phénomène de « neurocrinie » (*Collin*), transit interstitiel le long de la neurohypophyse et de la tige pituitaire (via les gaines périvasculaires ou les interstices des faisceaux des fibres nerveuses) ; puis par « l'hémoneurocrinie » (circulation hypophyséo-porte de *Popa* et *Fielding*) ; par « l'hydrencéphalocrinie » (transfert des liquides pituitaires à travers le lobe nerveux, la paroi infundibulaire et l'épithélium épendymaire, pour aller se déverser dans le liquide

infundibulo-ventriculaire. *Cushing, Popa et Fielding, Collin, Kylin*).

Il existe encore un phénomène, semblant évident pour *Roussy* et pour *Scharrer*, d'une sécrétion neuronale ayant lieu dans les noyaux de l'hypothalamus, et désigné sous le nom de « neuricrinie » (décelé chez l'homme et l'animal).

Au point de vue fonctionnel, les troubles de l'activité des centres diencephaliques et ceux de l'hypophyse peuvent conduire aux mêmes images cliniques. Expérimentalement, plusieurs auteurs (*Ramon y Cajal, Greving, Karplus, Houssay, Cahane*) ont montré que l'excitation hypothalamique et en particulier du tuber cinéréum élevait la sécrétion hormonale de l'hypophyse ; de même l'excitation du ganglion cervical supérieur.

C'est ce système neuro-hormonal hypophyso-diencephalique qui régit l'activité des autres glandes endocrines et qui, inversement est influencé par elles. Les moyens de transmission sont les hormones libérées dans la circulation et le système nerveux végétatif. Un élément à ajouter à ce système complexe d'interactions est l'influence du cortex cérébral, des noyaux centraux, bulbaires sur le couple hypophyse-diencephale.

C'est ainsi que, pour comprendre une partie des symptômes du S. de C., il faut considérer dans leurs effets réciproques les relations entre l'hypophyse, le diencephale et les diverses glandes endocrines de l'organisme.

SYNDROME DE CUSHING ET HORMONES PITUITAIRES.

L'hyperfonction ou la dysfonction de certaines glandes à sécrétion interne dépend, pour une grande part, du déversement des produits de sécrétion hypophysaire dans l'organisme. Par voie sanguine ou par l'intermédiaire du diencephale, les hormones pituitaires agissent, dans le S. de C., principalement sur les surrénales, les glandes génitales, les parathyroïdes, les îlots langerhansiens, puis sur les centres nerveux du métabolisme et

de l'érythropoïèse. Comme dans toute maladie hypophysaire, il s'agit ici de troubles de la production de groupes d'hormones, ce qui explique les images nosologiques extraordinairement multiformes et d'intensité irrégulière.

Les hormones connues de l'hypophyse, intéressant le S. de C., sont l'hormone corticotrope, dont le rôle est prépondérant, l'hormone gonadotrope, l'hormone parathyréotrope, l'hormone diabétogène dont les rôles sont déjà plus hypothétiques ; à côté de ces éléments antépituitaires prennent place ceux du lobe postérieur ou de la zone intermédiaire : la vasopressine, la lipoitrine de Raab, l'hormone mélanophore et quelquefois l'adiurétine.

Dans le S. de C., il semble qu'on assiste à une sécrétion exagérée d'une grande partie des stimulines hypophysaires. La réponse des diverses glandes endocrines varie depuis la simple hypersécrétion jusqu'à la formation de véritables adénomes. La cortico-surrénale aurait la plus grande part dans cette stimulation et serait d'importance essentielle pour la création du syndrome (*Jores*).

Berblinger, en particulier, a cherché à mettre en relation certains groupes hormonaux avec certaines cellules hypophysaires ; mais il serait encore audacieux, pour le moment, de conclure de façon absolue. Il se peut que les cellules basophiles produisent l'hormone corticotrope, une hyperactivité de l'écorce surrénale étant fréquemment en relation avec une augmentation des basophiles, dans le S. de C. en particulier. L'hormone corticotrope déclanche dans les surrénales l'hyperplasie des cellules de la zone fasciculée.

Jores a démontré dans le sang de malades atteints de S. de C. une substance à action identique à celle de l'hormone corticotrope, et a donné la méthode de recherche de cette substance dans le sérum. *Kylin* l'a trouvée dans le liquide céphalo-rachidien et suppose que, de même que pour d'autres hormones, l'hormone cortico-

trope se déverse dans le diencéphale et de là provoque, par voie nerveuse, des impulsions trophiques sur les surrénales. Chez l'animal, l'extirpation unilatérale du ganglion coeliaque s'accompagne d'une diminution très marquée de la réponse de la surrénale correspondante aux excitations à l'hypertrophie (entre autres l'hormone corticotrope antéhypophysaire) alors que l'autre glande surrénale s'hypertrophie (*Veržar*). L'innervation sympathique est la condition de l'hypertrophie surrénale à la suite d'autres excitations spécifiques (loi de l'action trophique du sympathique).

Les cellules basophiles donneraient également naissance à l'hormone gonadotrope, et peut-être aussi à la vasopressine. *Raab* et *Hoff* ont trouvé un taux élevé de gonadostimuline dans l'urine et le liquor de certains patients atteints du S. de C.

PATHOGÉNÈSE DES DIVERS SYMPTÔMES.

En reprenant les principaux symptômes et en cherchant à quelle influence hormonale particulière les attribuer, nous sommes en présence d'une évidente complexité des interdépendances glandulaires et nerveuses centrales.

L'HYPERTENSION artérielle du S. de C. est très fréquente et de nature constante. D'après *Jonas*, 85,5 % des cas présente une tension artérielle élevée ; *Raab* la trouve 24 fois sur 26 cas. Ses valeurs oscillent autour de 200 mm/Hg en moyenne et peuvent atteindre une hauteur beaucoup plus élevée dans certains cas. Pour la genèse de cette hypertension rouge du S. de C., il faut considérer en même temps la participation hypophysaire, surrénale et centrale régulatrice.

Aux centres pressor-régulateurs correspondent des cellules nerveuses dans le diencéphale, dans la substance réticulée du bulbe, dans le plancher du quatrième ventri-

cule en particulier et dans d'autres régions basales. Des élévations de pression peuvent se produire par voie réflexe (sinus carotidien, nerf dépresseur), à la suite d'inflammation locale d'un de ces centres, par trouble de l'irrigation, par irritation chimique (variation du pH, insuffisance d'O₂), par action de substances hypertensives, telles que la vasopressine du lobe postérieur hypophysaire et l'adrénaline.

Pour *Berblinger*, l'hypertension du S. de C. serait hypophysaire; elle peut exister sans hyperplasie surrénale. L'augmentation des basophiles dans le lobe nerveux serait incriminable; elle a été constatée dans les hypertensions essentielles, rénale et dans l'éclampsie (*Cushing, Berblinger, Marciano*). D'autre part, *Meessen* et *Scriba* trouvent cette augmentation basophile dans le lobe antérieur d'hypertoniques et dénie à leur présence dans le lobe postérieur une relation avec l'hypertonie. L'infiltration des basophiles dans le lobe postérieur n'a pu être vérifiée que très irrégulièrement et les résultats de recherches d'autres auteurs sont divergents.

Il est cependant un fait que les basophiles sont augmentées en quantité dans l'hypophyse de très nombreux cas d'hypertonie essentielle et rénale. *Berblinger* voit dans les cellules basophiles l'origine de la vasopressine et a affirmé que leur immigration dans le lobe postérieur n'était pas indispensable, malgré leur fréquence dans ce lobe. Cet auteur estime que l'hypertension essentielle doit être liée à l'augmentation des cellules basophiles et à l'âge, et il se demande si la diminution de l'hormone génitale en serait la cause par suppression du frein de l'activité hypophysaire. Il est en tout cas certain que la radiothérapie hypophysaire abaisse considérablement la tension dans le S. de C.

Quant à la vasopressine, son action hypertensive a été prouvée lors de son introduction expérimentale dans le troisième ventricule. On n'a pas démontré la présence de la vasopressine dans le sang de façon certaine, et l'in-

fluence de celle-ci sur la tension doit se faire par voie centrale.

Kraus, d'autre part, a étudié un grand nombre de cas avec augmentation de pression intracrânienne, et a remarqué que plus de 80 % étaient accompagnés d'un accroissement de poids et de volume de l'antéhypophyse, et que les cellules basophiles et principales participaient surtout à cette hyperplasie. L'hormone gonadotrope était en outre augmentée, et dans 80 % des cas féminins se trouvaient des dégénérescences microkystiques des ovaires. Près du 90 % de 52 cas présentaient une hyperplasie cortico-surrénale et dans la plupart cette hyperplasie était simultanée à l'hyperplasie antéhypophysaire.

Dans le S. de C., il faut envisager également l'action d'une hormone hypertensive produite par les surrénales à la suite de stimulation corticotrope. L'adrénaline n'entre pas en cause, elle n'a pu, jusqu'à présent, être démontrée dans le sang d'hypertoniques (*Jores*). Cet auteur déclare que les hyperplasies corticales sont fréquentes dans l'hypertonie, mais ce n'est pas une trouvaille régulière pouvant parler pour une relation directe. La démonstration de substances actives corticotropes dans le sérum d'hypertendus essentiels (*Jores, Westphal*) est un appui à l'hypothèse d'intervention surrénale. De même l'insuffisance corticale accompagnée d'hypotension (maladie d'Addison) parle pour une relation de la tension avec l'écorce surrénale ; l'administration prolongée d'hormone corticale normalise la pression, alors que l'adrénaline (sauf effet passager immédiat), reste sans influence.

Il reste encore à examiner les relations des reins et de l'hypertension dans le S. de C. Certaines maladies des reins offrent des symptômes qui parlent pour une participation du système hypophyso-diencephalique ; de nombreuses observations de lésions rénales accompagnant des altérations du système hypophyso-diencephalique par-

lent dans ce sens (néphroses de grossesse et éclampsie, par exemple).

Dans de nombreux cas de S. de C., il n'y a pas d'altérations des reins ; cependant, chez des individus relativement jeunes, atteints de S. de C., on a trouvé des signes de néphrosclérose et parfois des accidents terminaux urémiques. *Raab*, par exemple, sur 23 cas de S. de C., en cite 7 avec néphrosclérose. L'albuminurie est très fréquente ; on signale parfois de légers degrés de néphrite avec hématurie. *Notre cas présentait de l'albuminurie et, à l'autopsie, des altérations de néphrose et de sclérose rénales.*

Des variations de la pression sanguine sont évidentes dans les grandes transformations hormonales, avant tout dans la ménopause où les reins ne semblent jouer souvent aucun rôle. On a mis en relation certains cas d'hypertonie de la ménopause avec l'hyperfonction thyroïdienne ; un cinquième des hypertonies essentielles présenterait en outre une élévation du métabolisme basal. Dans le S. de C., il n'en est rien. Le métabolisme basal ne fait que de faibles variations, le plus souvent dans un sens légèrement diminué.

Kylin insiste sur l'analogie entre l'hypertension post-ménopausique et celle du S. de C.

Il est curieux que l'ADIPOSITÉ frappant les malades atteints du S. de C. ne concerne que certaines régions (tronc et cou), et que les limites ne sont pas dépassées. De même que pour la dystrophie adiposo-génitale, l'obésité régionale et les localisations spéciales parlent pour une action nerveuse et trophique en plus du facteur hormonal.

Cushing croit que la question non résolue de l'adiposité est à ramener au plancher du diencéphale et à un trouble de l'influence hypophysaire sur celui-ci. De nombreuses autres formes d'adiposité (constitutionnelle, obésité dite centrale, dystrophie adipo-génitale), sont ramenées à des troubles ou lésions de la région hypotha-

lamique. La participation de l'hypophyse est fréquente également ; la dystrophie adiposo-génitale doit être considérée non comme lésion isolée de la glande pituitaire, mais comme un trouble du système hypophyso-diencephalique.

Par les lésions expérimentales de la région hypothalamique, *Smith* a obtenu une obésité marquée des animaux de laboratoire. *Cushing*, *Aschner* obtiennent par lésion isolée et par extirpation de l'hypophyse antérieure, sans lésion diencephalique, une obésité et une atrophie génitale. *Cushing* a cherché à reproduire le S. de C. par l'introduction d'hormone gonadotrope en grande quantité et pendant longtemps chez des chiens et chez des rats, et a obtenu une atrophie génitale, une adiposité et aussi une inhibition de croissance.

Kraus, *Berblinger*, *Zeyneck*, *Ritter* ont observé d'autre part une relation entre l'adiposité et les cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse. *Schultze*, après castration de rats, remarque que l'adiposité qui lui est consécutive apparaît chez ceux ayant un pourcentage plus élevé de cellules basophiles.

Anselmino et *Hoffmann* (1931) ont signalé la présence d'une hormone hypophysaire du métabolisme des graisses qui augmenterait les corps cétoniques du sang et élèverait la quantité des acides gras non saturés du foie. En 1925, *Raab* a extrait du lobe antérieur une substance, la lipoitrine, qui élève la teneur en graisse du foie et diminue celle du sang ; il la trouve également dans le lobe postérieur, dans le diencephale et dans le liquor ; l'action de la lipoitrine est centrale et présiderait à la mise en dépôt des graisses du sang, fonction attribuée au tuber cinereum, centre du métabolisme des graisses. *Reiss* obtient avec l'hormone corticotrope ainsi qu'avec la cortine, administrées à des rats, une forte adiposité et un abaissement de la lipémie. Cet auteur prétend que l'effet de la lipoitrine n'est rien d'autre que l'action de l'hormone corticotrope.

L'injection expérimentale de cortine de même que l'hypophysectomie peuvent déclancher l'accumulation graisseuse. *Reiss, Epstein, Gothe* ont pu montrer que la diminution de la teneur en graisses du corps de l'animal se laissait enrayer par administration de l'hormone des cortico-surrénales ou d'hormone corticotrope hypophysaire.

Kraus, étudiant un grand nombre de cas avec augmentation de pression intracrânienne chronique, remarque une accumulation graisseuse du foie et la fréquence simultanée de l'hyperplasie cortico-surrénale et aussi hypophysaire ; il conclut à un trouble hypophyso-dien-céphalique et probablement à une augmentation de l'hormone corticotrope.

Rappelons que l'insuffisance hypophysaire entraîne un amaigrissement caractéristique, qu'il faut attribuer à une altération générale du métabolisme.

Nous citerons encore que *Kraus* et *Marbourg* ont mis en relation la lipodystrophie progressive avec la disparition de cellules basophiles hypophysaires ; on peut considérer cette découverte comme élément partiel de la pathogénèse de cette image clinique.

Peut-on attribuer un effet à une altération de la thyroïde dans la genèse de l'obésité du S. de C. Un léger hypothyroïdisme serait manifeste dans nombre de cas. Au point de vue anatomo-pathologique, les trouvailles sont inconstantes ; on peut rencontrer une sclérose et aussi de l'atrophie thyroïdienne, parfois un goître banal. Certains cas de S. de C. présentent, d'autre part, un léger hyperthyroïdisme, sous forme de trémor et de tachycardie, mais sans altération de l'obésité.

On ne sait encore si le caractère douloureux de l'adiposité du S. de C. est à ramener à des phénomènes mécaniques ou de névrite simultanée.

Au point de vue sanguin, le seul signe généralement observé des altérations du métabolisme des lipoides

dans le S. de C. est l'HYPERCHOLESTÉRINÉMIE. Ses valeurs moyennes sont de 180 à 300 mg % ; on en rencontre aussi de beaucoup plus élevées *et dans notre cas la cholestérinémie a même atteint 960 mg %*.

Reiss voit dans l'écorce surrénale le lieu de commande du dépôt de cholestérine dans les tissus, mais cette fonction surrénale serait secondaire. D'autres auteurs pensent à un trouble central. L'administration de cortine élève la cholestérine du sang (*Rivoire*).

L'hypercholestérinémie ne doit pas être séparée de l'hypertonie et de l'artériosclérose (cette dernière est d'une fréquence moyenne dans le S. de C.) car les troubles du métabolisme des graisses et de la cholestérine sont des facteurs étiologiques importants pour la formation de l'artériosclérose (*von Albertini*).

L'OSTÉOPOROSE est rencontrée dans 72 % des cas (statistique *Jonas*), environ 75 % (*Malaguzzi*). Elle frappe de façon élective la colonne et les côtes, pouvant conduire à des fractures spontanées ou à des affaissements des corps vertébraux avec fréquente cyphose thoracique et aussi lordose lombaire (l'asthénie musculaire joue peut-être un rôle concomitant pour la cyphose). Ces déformations entraînent des douleurs osseuses, particulièrement lombaires, et même parfois l'alitement forcé.

Les valeurs de la calcémie et de la phosphorémie sont le plus souvent normales et il est assez rare qu'elles soient élevées ou que le bilan calcique soit négatif (*Jores*).

Malaguzzi fait remarquer que la calcémie et la phosphorémie dépendent des phases d'évolution ou d'arrêt de l'ostéoporose. Ces valeurs seraient augmentées lors de périodes de développement de la décalcification et atteindraient 12 à 14 mg % pour la calcémie.

Comme pour l'adiposité, la répartition particulière des lésions osseuses doit exiger une pathogénèse à la fois nerveuse, trophique et hormonale.

L'ostéoporose est ramenée, au point de vue hormonal,

à une action parathyroïdienne sous l'influence d'une hormone hypophysaire. Une hormone parathyréotrope a été découverte par *Anselmino* et *Hoffmann*, *Hérolde* (1933-1934). Sa présence n'a pas encore été confirmée de façon absolument certaine. Cependant, les rapports hypophysaires-parathyroïdiens sont évidents. Ainsi il existe plusieurs cas de S. de C., accompagnés d'hyperplasie parathyroïdienne et parfois même d'une transformation adénomateuse (cas de *Schmorl* et *Molineus* et de *Hildebrandt* et *Kalbfleisch*). *Cushing*, à l'examen microscopique des parathyroïdes d'un de ses cas de S. de C. a trouvé une image histologique absolument comparable à celle des parathyroïdes de lapins traités par des extraits parathyréostimulants (cité *Rivoire*). Il existe plusieurs observations d'adénomes parathyroïdiens multiples coïncidant avec un adénome basophile pituitaire. *Rivoire* cite cinq auteurs ayant démontré l'action stimulante d'extraits hypophysaires sur les parathyroïdes ; ils ont obtenu une hyperplasie des glandules et fait également augmenter la calcémie, rendant ainsi probable l'existence de parathyréostimuline. *Seilnacht* et *Jores* élèvent la calcémie chez le chat avec une hormone purifiée antéhypophysaire et se demandent si, dans le S. de C., comme dans l'acromégalie, l'ostéoporose ne serait pas due à l'action directe de l'hormone antéhypophysaire sur le squelette par régulation de la calcémie et de la phosphorémie.

Kikusawa, à la suite d'expérimentation sur des rats, trouve que l'injection de parathormone s'accompagne de diminution des éosinophiles, et d'augmentation des basophiles et des chromophobes de la glande pituitaire. L'extirpation des parathyroïdes conduit à l'augmentation éosinophile, de même que des injections de calcium qui, en plus, sont suivies de diminution des basophiles et des chromophobes.

L'image de l'ostéoporose du S. de C. cependant, ne ressemble pas à celle de l'ostéite fibreuse généralisée de *Recklinghausen*, créée par l'adénome parathyroïdien.

Les relations de l'ostéoporose avec les surrénales ne sont pas catégoriques ; elle peut exister avec des surrénales normales, mais *Bauer* cite sept auteurs l'ayant trouvée dans des cas de tumeurs bénignes et malignes cortico-surrénales. *Berblinger* déclare que l'ostéoporose n'appartient pas à l'image surrénalienne. Cet auteur pense, par ailleurs, que cette altération osseuse serait due à une diminution de l'activité des ostéoblastes.

En résumé, la pathogénèse de l'ostéoporose dans le S. de C. est encore très mal élucidée.

LES VERGETURES POURPRÉES, très larges, rouges-bleuâtres, dont la fréquence dans le S. de C. est de 71 % (*Jonas*), de 85 % (*Malaguzzi*), sont pour *Jonas*, *Medwei* et *Wermer*, avec l'ostéoporose, un des éléments de diagnostic différentiel du S. de C. d'avec l'interrénalisme ; *Bauer* ne l'admet pas, les stries pourprées ayant été trouvées dans des cas de tumeurs cortico-surrénales sans basophilisme. Elles sont cependant très rares dans l'interrénalisme et la participation hypophysaire doit être envisagée (*Schilling*, *Horneck*). *Horneck* a obtenu des striæ distensæ par injection d'extrait cortical surrénal chez des malades atteints de troubles glandulaires divers.

A côté des stries pourprées, il est d'autres altérations de la peau parmi lesquelles il faut citer une certaine sécheresse, un manque d'élasticité et de la desquamation ; parfois, des zones localisées d'ichthyose ; des altérations dystrophiques des ongles ont été rencontrées. C'est, d'autre part, à des troubles de l'excitabilité vasomotrice de la peau qu'il faut ramener la rougeur presque toujours présente du visage, et celle un peu moins marquée de la peau du corps, l'acrocyanose et l'état marbré des extrémités, et l'œdème de celles-ci. De plus, la peau accuse une évidente disposition vis-à-vis des infections et des hémorragies (les temps de saignement et de coagulation n'étant pas modifiés).

L'HYPOFONCTION GÉNITALE se manifeste à des degrés très divers. La maladie commence, en général, par des troubles de la sphère sexuelle. Chez la femme apparaît principalement une aménorrhée ou des périodes irrégulières qui parfois ont été précédées de métrorragies. Dans certains cas se sont manifestées de forte hémorragies utérines ayant exigé l'hystérectomie.

Au point de vue anatomo-pathologique, il est décrit des formations fréquentes de kystes ovariens, folliculaires ou lutéiniques, d'autre part une atrophie, une fibro-sclérose ovarienne. Il n'y a jamais d'altérations des organes féminins externes.

L'homme est généralement frappé d'impuissance, avec atrophie testiculaire, oligo ou aspermie et diminution des cellules interstitielles. Chez l'homme, comme chez la femme, la libido disparaît.

Cependant, les troubles génitaux ne sont pas obligatoires dans le S. de C. ; ils peuvent manquer. *Jonas* les cite dans le 45 % des cas et *Malaguzzi* dans le 60 %.

On est frappé, dans le S. de C., par le fait que les glandes génitales manifestent une hypofonction. L'hormone gonadotrope a été cependant trouvée en quantité augmentée dans quelques cas de S. de C., dans le sang et l'urine par *Urban*, *Metzger*, *Hildebrandt*, *Schmidt* ; dans le liquor par *Cushing*, *Raab*, *Hoff*. Dans beaucoup d'autres cas, elle n'a pu être mise en évidence. Le rôle de l'hormone gonadotrope n'est pas encore clair dans le S. de C. Diverses hypothèses cherchent à expliquer le phénomène.

Certains auteurs pensent à un épuisement des gonades, secondaire à une hypersécrétion gonadotrope. Expérimentalement, l'administration excessive d'hormone gonadotrope chez l'animal provoque, finalement, une atrophie utérine et des dégénérescences kystiques et lutéiniques des ovaires ; il se produirait une « stérilisation hormonale » (*Zondek*). *Cushing* et *Thompson* ont entraîné

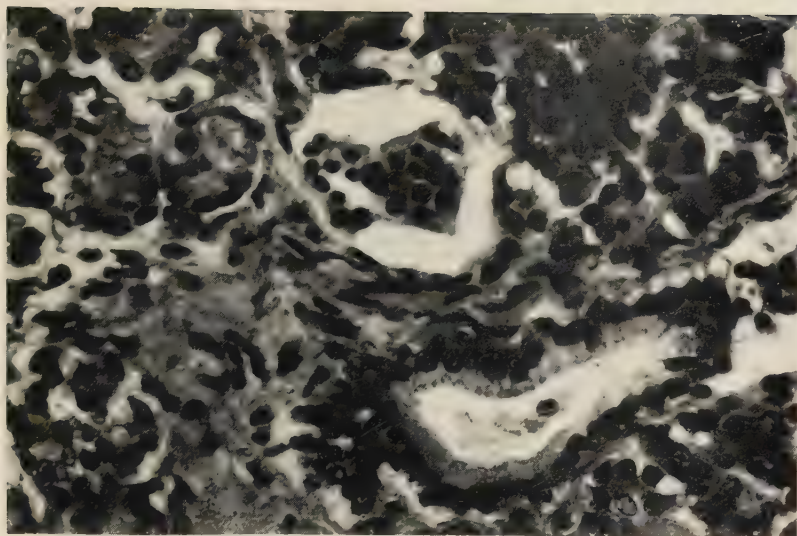


Fig. 3.

Pancréas. Petits îlots de Langerhans, en partie sclérosés.
Tissu glandulaire adjacent bien développé. (Grossissement moyen.)

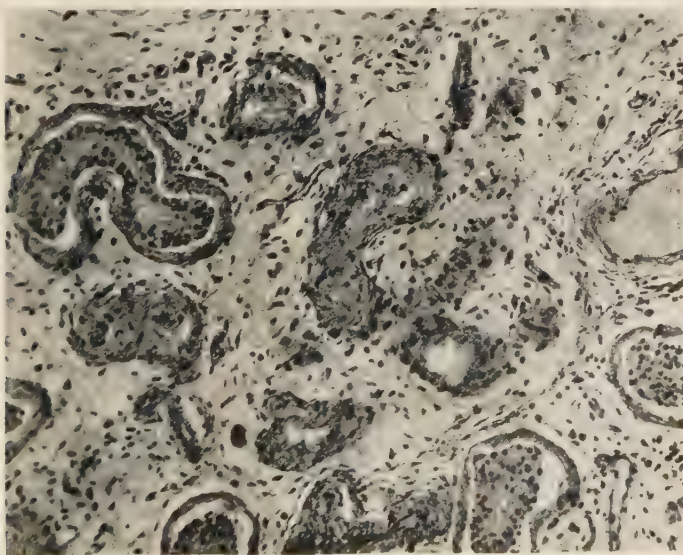


Fig. 4.

Testicule. Forte atrophie, augmentation du tissu interstitiel.
Les cellules de Leydig sont relativement rares.
(Grossissement moyen.)

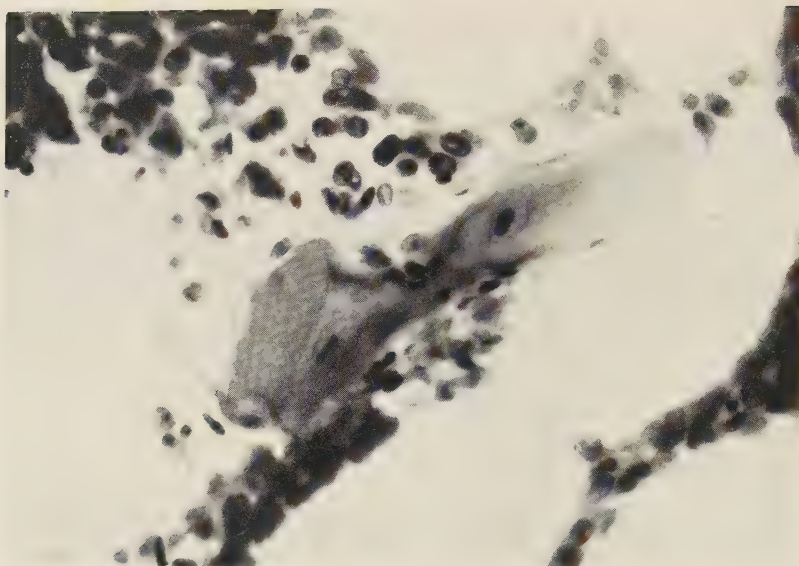


Fig. 5.

Moelle osseuse (Sternum). Forte ostéoporose.
 Augmentation de la destruction osseuse.
 Seuls subsistent de petits trabécules osseux. (Fort grossissement.)



Fig. 6.

Sternum. Radiographie de la pièce anatomique.
 Décalcification et atrophie évidentes du tissu osseux.

une atrophie génitale et de l'obésité chez des rats et des chiens par introduction continue de fortes doses d'hormones gonadotropes. D'autre part, cette hormone serait décelable dans l'urine de presque toutes les femmes à la ménopause (*Hamburger, Oesterreicher*).

L'hypophyse serait, pour d'autres auteurs, privée de son frein humoral par l'atrophie génitale et sécréterait en excès des gonadostimulines au cours du S. de C. (*Raab, Hoff*). *Evans* et ses collaborateurs ont récemment démontré dans le lobe antérieur une substance (facteur antigonadotrope) qui, appliquée intrapéritonéalement, abaisse l'hormone de maturation folliculaire de l'animal ; de cette manière, l'action d'une hormone de lutéinisation pourrait être renforcée, ce qui expliquerait peut-être les troubles génitaux du S. de C. Cette réponse à l'hormone gonadotrope, en particulier au facteur de lutéinisation, est abaissé si les surrénales sont en état d'insuffisance ou si elles ont été extirpées (cité *Jores*).

Rivoire déclare que des troubles de proportion entre les gonadostimulines A et B entraînent des altérations indiscutables des ovaires.

Kraus croit à l'origine cérébrale mésentéphalique du S. de C. et lui attribue l'hypofonction génitale. On sait que le diencéphale joue un rôle important dans les relations hypophyse-gonades et que l'action des hormones sexuelles génitales sur l'hypophyse n'a pas lieu par voie sanguine directe, mais indirectement par l'intermédiaire du diencéphale.

Apfelbaum pense à la sécrétion d'une hormone gonadotrope anormale par les cellules basophiles hyperplasiées (?). La relation de l'hormone gonadotrope avec les cellules basophiles est en tout cas affirmée par *Berblinger, Zondek, Kraus, Bauer*.

L'hypophyse, le diencéphale et les surrénales semblent ainsi avoir chacun leur part d'influence, et la pathogénèse des troubles génitaux du S. de C. est encore loin d'être élucidée.

Un signe important des altérations des caractères sexuels secondaires est l'augmentation du SYSTÈME PILEUX ; il est presque exclusivement manifeste chez la femme et présente un type masculin. Il n'atteint pas, cependant, dans le S. de C., un degré aussi élevé que dans le syndrome génito-surrénal avec tumeurs surrénales ; cette hypertrichose modérée serait même pour certains auteurs un élément de diagnostic différentiel du S. de C. d'avec la forte hypertrichose génito-surrénale. *Jonas* cite une hypertrichose modérée dans le 65 % des cas féminins ; chez l'homme, le comportement du système pileux est variable et peu altéré. On voit aussi, dans le S. de C., un certain éclaircissement du cuir chevelu à côté de la forte trichose du reste du corps.

La POLYGLOBULIE est assez fréquente dans le S. de C. (46,2 % pour *Jonas*, 30 % pour *Malaguzzi*). D'autres cas présentent plus ou moins d'anémie. La leucocytose est parfois augmentée. La polyglobulie pose le problème des relations entre l'hypophyse ou le diencephale et l'érythropoïèse. De nombreuses observations permettent de les affirmer ; des interventions, en particulier dans la région du troisième ventricule et des noyaux de la base entraînent des transformations de l'activité médullaire (*Heilmeyer, Grinzberg*). Pour *Lichtwitz*, si l'hypophyse joue un rôle, c'est par l'intermédiaire du diencephale et du système neuro-végétatif.

La polyglobulie du S. de C. et celle d'affections cérébrales inflammatoires (*Model et Wolff*) ou traumatiques (*Heimmeyer et Grinzberg*) permettent d'affirmer la régulation centrale de l'érythropoïèse. *Houssay, Roye, Orias* ont remarqué une diminution de la masse sanguine et du nombre des érythrocytes chez des chiens hypophyséoprives ou après lésion tubérienne. *Flaks et Himmel* arrivent à la conclusion, à la suite d'expériences sur des rats, que l'hypophyse antérieure sécrète une substance qui augmente l'activité de la moelle osseuse et le nombre des

érythrocytes et des réticulocytes ; ces auteurs ont réussi à provoquer une hyperglobulie chez des rats et émettent l'hypothèse d'une hormone hémopoïétique. *Meyer*, après avoir extirpé l'hypophyse à des rats, transporte ceux-ci à l'altitude et n'obtient pas d'hyperglobulie habituelle.

D'autre part, chez l'homme atteint de S. de C., les réactions des valeurs sanguines aux extraits antéhypophysaires (aggravation de l'hyperglobulie) et, par ailleurs, à la radiothérapie pituitaire (diminution de l'hyperglobulie) prouvent la part de l'hypophyse dans les variations de l'image érythrocytaire (*Delachaux*). Cet auteur, considérant que la grande majorité des tumeurs cérébrales comprimant l'hypothalamus ne provoquent pas de polyglobulie, pense qu'il ne faut envisager dans le S. de C. qu'une action hormonale sur les centres hypothalamiques. *Jores* déclare, d'autre part, qu'il n'existe pas d'allusion d'une altération fonctionnelle hypophysaire dans les maladies du sang.

L'aspect congestionné des malades atteints de S. de C. est à ramener à une dilatation capillaire et non pas à la pléthore sanguine qui souvent fait défaut.

HYPERGLYCÉMIE et GLYCOSURIE. Comme dans presque toutes les maladies hypophysaires, le métabolisme des hydrates de carbone est le plus souvent dérégulé dans le S. de C. L'hyperglycémie est très fréquente, et n'est pas toujours accompagnée de glycosurie. Il s'agit de cette forme de diabète dit hypophysaire qui résiste à l'insuline et à la diète. L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée entraîne une augmentation anormalement forte de la glycémie. Il est cependant des cas où le caractère du diabète est de type insulaire.

Pour s'expliquer les troubles du métabolisme hydrocarboné, il faut compter avec un trouble de la régulation hypophysaire ; le rôle du lobe antérieur revêt dans son activité hyperglycémiant des formes extraordinairement multiples et intriquées, mais serait fondamental (*Ansel-*

mino). La participation pancréatique semble moins importante. Au point de vue anatomo-pathologique, le pancréas offre des altérations inconstantes, parfois une réduction atrophique, parfois une hyperplasie des îlots de Langerhans ; ces deux images sont, par exemple, simultanées dans notre cas.

Le rôle pathogénique des cortico-surrénales serait dans le S. de C. d'une valeur particulière. On sait que l'excès d'hormone corticotrope entraîne une hypertrophie corticale. Les troubles du métabolisme hydro-carboné de l'insuffisance surrénale sont dus à une lésion corticale et non pas médullaire ; l'administration d'extrait cortical corrige ces troubles. On peut également incriminer l'hormone antéhypophysaire diabétogène (de *Houssay*) ; celle-ci agirait sur le glycogène du foie et des muscles, mais par l'intermédiaire des cortico-surrénales (*Houssay, Long*). Le rôle des autres hormones régulatrices, telles que l'hormone du métabolisme des hydrates de carbone, l'hormone contrainsulaire (adrénalotrope), l'hormone pancréatrotrope, semble, pour le S. de C., rester dans un plan beaucoup plus secondaire.

A côté de l'hypophyse, les troubles cérébraux ont également une influence sur le métabolisme des glycidés : états diabétoformes par excitation psychique, traumatique, inflammatoire ; mais le S. de C. n'appartient pas à cette catégorie.

Dans l'acromégalie, ramenée de façon évidente à l'adénome éosinophile, le diabète sucré est fréquent et prouve une relation de cet état avec l'hypophyse.

La radiothérapie hypophysaire, dans le S. de C., abaisse très manifestement cette hyperglycémie ; la hauteur des courbes de l'hyperglycémie provoquée est fortement réduite, alors que l'administration d'extrait hypophysaire accroît l'amplitude de ces courbes (*Dela-chaux*).

La littérature présente quelques cas, plutôt rares, d'une altération du métabolisme de l'eau ; celle-ci se

manifeste par de la polydipsie et de la polyurie qu'on doit ramener à un *diabète insipide* à côté du diabète sucré. Le contrôle exercé par l'adiurétine hypophysaire joue ici un rôle important. L'élément essentiel pathogénique du diabète insipide est pour *Berblinger* à rechercher dans une interruption des rapports hypophyso-diencephaliques, dans l'insuffisance de production d'adiurétine du lobe postérieur ou dans des troubles de son action sur le diencephale.

L'HYPERPIGMENTATION rencontrée dans le S. de C. apparaît également dans d'autres syndromes d'hyperactivité hypophysaire, telles que la grossesse, l'acromégalie. D'autre part, une certaine pâleur de la peau accompagne volontiers le syndrome adiposo-génital. Faut-il incriminer une hormone pigmentaire semblable à l'hormone mélanophore, qui déclanche, lors de l'injection chez la grenouille, une expansion des cellules pigmentaires mélaniques de la peau ? Cette hormone mélanophore a été trouvée dans les urines de cas d'hyperfonction pituitaire de la maladie de Basedow, dans des cas de migraine et dans la grossesse (*Collin et Drouet*). Pour *Jores*, ces résultats ne supporteraient pas une critique approfondie. L'hormone mélanophore est chez l'animal d'origine du lobe intermédiaire ; chez l'homme, son lieu de formation serait dans les cellules basophiles du lobe antérieur (*Maranon*). On ne peut dire si l'hyperpigmentation du S. de C. est due au même élément qui déclanche chez la grenouille la teinte foncée de sa peau.

Mais il est un fait que la radiothérapie hypophysaire fait disparaître cette hyperpigmentation de certains cas de S. de C. (*Delachaux*).

L'HÉMIANOPSIE est assez rare dans le S. de C. Les adénomes basophiles sont en général petits et ne font pas de signe d'élargissement de la selle turcique, sauf les cas de tumeurs malignes. Une ostéoporose de la selle serait cependant assez fréquente.

Parmi les rares lésions du fond de l'œil, il faut citer le plus souvent une stase pupillaire et quelquefois de petites hémorragies rétinienne.

LES TROUBLES PSYCHIQUES, qui accompagnent le S. de C., ne sont pas si rares. Sur 152 cas de la littérature, 29 ont présenté des comportements psychiques bizarres de genre très divers (*Maclay et Stokes*). *Kehrer*, qui a réuni de façon très complète les symptômes des cas de S. de C., parus dans la littérature, estime qu'il faut attribuer une grande importance pathogénique aux influences psychiques et tout particulièrement psycho-sexuelles de l'écorce cérébrale sur le diencéphale et par lui sur l'hypophyse.

Quant à la durée de la maladie, elle est en moyenne de quatre à cinq ans, avec des valeurs extrêmes de quelques mois et de vingt ans. Les malades ont une résistance extrêmement faible aux infections intercurrentes ; aussi les causes de mort, parmi les plus fréquentes, sont :

les infections à pyogènes, puis vient l'insuffisance cardiaque, souvent un œdème pulmonaire aigu et quelquefois l'hémorragie cérébrale.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel clinique entre le S. de C. hypophysaire et l'interrénalisme (syndrome génito-sur-rénal) s'avère souvent extrêmement difficile. Un grand nombre de cas ne permettent pas de conclure à une tumeur surrénale plutôt qu'à un adénome ou une tumeur hypophysaire. Les seuls signes pouvant exclure le Cushing en faveur de l'interrénalisme, dû à une tumeur surrénale, sont : l'agrandissement des organes génitaux externes et du clitoris en particulier, et l'hirsutisme très marqué. Toutefois, ces signes peuvent manquer complète-

ment dans les tumeurs surrénales donnant une image de S. de C. identique à celle due à l'adénome basophile.

Medwei et *Wermor* considéraient l'ostéoporose et les stries pourprées comme caractéristiques du S. de C. Or, ces deux signes ont aussi été rencontrés avec des adénomes et des carcinomes surrénaux.

Au point de vue hormonal, l'augmentation de l'hormone corticotrope n'est pas encore un élément certain de diagnostic (*Jores*).

Crooke et *Callow* croient que la découverte de substance androgène (transdehydroandrosteron) en quantité accrue dans l'urine serait le test pour le diagnostic différentiel entre une tumeur surrénale et la forme hypophysaire du S. de C. Ces auteurs ont trouvé cette substance dans deux cas de S. de C. dus à des tumeurs malignes des surrénales. Elle a disparu après l'opération. Dans deux autres cas, avec adénome basophile, cette substance n'a pas été décelée.

On peut dire que les différences entre le S. de C. et l'inter-rénalisme s'effacent de plus en plus, au fur et à mesure que la liste des cas s'allonge.

Le diagnostic différentiel avec une tumeur ovarienne est souvent plus facile, celle-ci étant volontiers accessible à la palpation. La masculinisation, créée par la tumeur ovarienne est beaucoup plus marquée que dans le S. de C. où il n'en est presque pas question. D'après *Crile*, les tumeurs des ovaires entraîneraient une atrophie mammaire, inconnue dans le S. de C.

Il faut toujours encore envisager la possibilité d'une tumeur du thymus, que les rayons X aideront à découvrir.

Cahill et *Carelli* ont montré que l'insufflation de CO₂ dans le tissu périrénal pouvait permettre aux rayons X de dessiner l'image de la capsule surrénale et du rein, et de découvrir ainsi des tumeurs non décelables autrement. La palpation de petites tumeurs surrénales n'entre pas en ligne de compte.

L'image radiologique de la selle turcique et de son

contenu ne permet le plus souvent pas le diagnostic, les adénomes basophiles n'entraînent que très rarement des variations de volume de la glande pituitaire. *Teliatnikova* insiste cependant sur l'ostéoporose de la selle turcique.

Le diagnostic différentiel est cependant de toute importance pour le traitement, selon qu'il consiste en une extirpation d'une tumeur surrénalienne ou en une intervention chirurgicale ou radiothérapique sur l'hypophyse.

Les rayons X sur la glande pituitaire se sont montrés très favorables pour l'amélioration et même la disparition des symptômes du S. de C. Bien des cas cependant ont conduit à un échec. L'opération et l'extirpation de tumeurs surrénales ou l'énervation des surrénales sont des méthodes ayant donné d'excellents résultats. La thérapeutique hormonale est assez irrégulière. *B. Dunn*, sur la base expérimentale que la folliculine réprimait l'activité des cellules basophiles, a proposé le traitement du S. de C. par l'hormone folliculinique ; d'excellents résultats ont été obtenus de cette façon et parfois seulement sur une partie des symptômes.

Il existe un cas de S. de C. (*Lendvai*) avec ostéoporose où seule l'administration d'hormone parathyroïdienne a réussi à améliorer considérablement la maladie.

Si l'irradiation de l'hypophyse donne des résultats favorables dans certains cas, peut-on imaginer que les rayons X agissent sur une glande ne présentant pas d'adénome, mais uniquement les altérations hyalines découvertes par *Crooke* ? Il est difficile de l'admettre. Ces altérations cellulaires hyalines sont fréquentes, exclusivement présentes dans le S. de C. et considérées comme très importantes. *Kraus* en doute cependant. Il faut se demander si l'adénome n'est pas une manifestation réactionnelle (compensatrice peut-être à un trouble de la fonction propre de l'hypophyse) (*Gallerstedt*), ou une réponse à une autre dysfonction hormonale de l'organisme ; certains auteurs ont ainsi attribué aux surrénales un rôle primaire dans le S. de C. qui n'est actuellement

plus accepté par la plupart. *Delachaux* présente un cas de S. de C. précédé pendant plusieurs années avant la maladie par une hypofonction ovarienne et par des troubles des caractères sexuels secondaires ; peut-on envisager ici le phénomène comme primaire entraînant une régulation hypophysaire anormale, ou bien le déséquilibre endocrinien pituitaire était-il précoce ?

Nous avons trouvé, dans notre cas, de légères altérations tissulaires et vasculaires au niveau du pont de Varole et du diencéphale. *Petresco* cite des altérations régressives des noyaux du diencéphale dans un cas de S. de C. Cela nous conduit à penser qu'à la suite de ces lésions, certaines cellules nerveuses mal irriguées ou détruites ne permettraient plus la même réceptivité aux sécrétions hypophysaires, ce qui serait suivi d'une dysfonction et d'une hyperplasie réactionnelle pituitaire et de certaines cellules plus particulièrement.

CONCLUSION

Après la discussion des divers symptômes du S. de C. et de leur pathogénèse, nous ne pouvons que conclure à une méconnaissance actuelle de la vraie cause de cette maladie. Une chose est cependant certaine, qui est la part prépondérante d'une dysfonction et aussi d'une hyperfonction basophile hypophysaire auxquelles est liée une altération fonctionnelle du diencéphale. L'hypophyse et le diencéphale forment dans le S. de C. une unité fonctionnelle étroite ; on ne peut les séparer dans la genèse du syndrome. Il est impossible encore d'affirmer si l'altération de ce couple hypophyso-diencéphalique est primaire ou réactionnel à un phénomène plus général. Les surrénales sont à associer de près à cette altération, et il ne faut pas négliger les nombreux cas où l'on n'a pas trouvé les caractères anatomo-pathologiques habituels.

Malaguzzi-Valeri émet la notion de méiopragie du système endocrinien, qui peut être valable pour certains cas ayant présenté des altérations fonctionnelles endocrines antérieures à la maladie.

Rappelons le rôle très important que *Kehrer* attribue aux influences psychiques et psychosexuelles pour la pathogénèse.

Il faut ajouter qu'il est souvent cité des formes frustes, oligosymptomatiques du syndrome, allant, par exemple, de la simple adiposité limitée ou de la pléthore hypertonique à la maladie typique. L'hérédité ne semble pas jouer de rôle; cependant, les malades sont très souvent de famille présentant de l'obésité. Il est intéressant d'établir une similitude de nombre de cas de S. de C. avec les altérations de l'âge avancé, et *Raab* a mis cette relation particulièrement en évidence. Il insiste sur la parenté des images de S. de C. avec un grand nombre des altérations de la vieillesse et de l'âge post-ménopausique. Il cite ainsi : l'accumulation de graisse à l'abdomen, la cyphose thoracique progressive, l'ostéoporose, l'adynamie, le type masculin de la trichose et la barbe chez la femme, les altérations artériosclérotiques, l'hypertension, l'hyperglycémie et la glycosurie, l'extinction de la fonction génitale, enfin la haute mortalité lors d'infection bactériennes banales.

On peut ainsi penser à un vieillissement précoce de l'organisme dont le mécanisme serait intensifié et accéléré, et dû à une transformation endocrinienne prématurée. Rappelons que les cellules basophiles manquent presque complètement chez le nouveau-né et qu'elles augmentent avec la vieillesse.

Nous concluons avec l'opinion de *Cushing* qui déclare que l'explication définitive du syndrome est à attendre d'une connaissance plus approfondie des hormones et de leur chimie.

RÉSUMÉ

Il s'agit d'un cas typique de Syndrome de Cushing où l'examen anatomo-pathologique présente un adénome basophile à cellules en grande partie cylindriques, puis des altérations artériosclérotiques des vaisseaux du pont de Varole et du diencéphale et des formations hyperplasiques et adénomateuses des cortico-surrénales.

Il est fait un résumé des images du syndrome, rencontrées dans la littérature, puis un examen de la pathogénèse de chacun des principaux symptômes cliniques.

Le cas de Syndrome de Cushing, faisant l'objet de cette thèse, a donné lieu à une communication faite par M. le Dr S. Scheidegger à l'Assemblée des pathologues suisses ayant siégé à Genève, les 29 et 30 mai 1937 (voir Bibliographie).

BIBLIOGRAPHIE

- ANSELMINO. Schw. med. Wschr. *45*, page 1061 (1937).
 APFELBAUM. Polskie. Arch. Med. Wewn. *16*, 13 (1938).
 BAUER J. Schw. med. Wschr. *39*, 938 (1936).
 BERBLINGER. Klin. Wschr. *32* (1932).
 — Med. Klin. *1936 II*, p. 27.
 — Schw. Zschr. allg. Path. und Bakt. *I*, p. 72, 136 (1938).
 — Endokrinologie. *22* (1939).
 — Schw. med. Wschr. *7*, p. 133 ; *8*, p. 157 (1940).
 BOON A. Acta psychiatr. (Copenhagen), Suppl.-Bd. 18.
 CAHANE. Rev. franç. endocr. *14*, 472 (1936).
 CANELO. Endocrinology. *24*, 838 (1939).
 COLLIN RÉMY. L'hypophyse. Travaux originaux et études II^e série. Imp. Thomas, Nancy (1937).
 COSTERO et BERDET. Monogr. soc. med. hosp. general Mexico. *1* (1939).
 CROOKE. J. of Pathology. *41*, 339 (1935).
 DELACHAUX A. Schw. med. Wschr. *32*, 760 (1940).
 EVANS. Kongresszbl. inn. Med. *90*, 687 (1937).
 DUNN B. Cité par Jores.
 FURTADO et MORATO. Presse méd. *94* (1939).
 GELLERSTEDT. Acta path. scand. (Copenhagen). Suppl. *38*, 63 (1938).
 HEILMEYER. Lehrbuch spez. path. Phys. Das Blut. 1940, G. Fischer, Iena.
 HOFF FERD. Id. Veget. Nerbensyst. u. inn. Secret.
 INTRONA. Policlinica. Sez. med. *45*, 165 (1938).
 JAKOBI et TIGGES. Münch. med. Wschr. *47* (1939).
 JONÁŠ. Kongresszbl. inn. Med. *86*, 454 (1936).
 JORES Klinische Endokrinologie. Verlag Springer, Berlin 1939.

- KALBFLEISCH. Frankf. Z. Path. 49, 337 (1936).
 KEHRER. Erg. inn. Med. 55, 178 (1938).
 KESSEL. Erg. inn. Med. 50, 620 (1936).
 KIKUSAVA. Kongress Zbl. f. inn. Med. 96, 589 (1938).
 KRAUS. Klin. Wschr. 1937 I, p. 533.
 — Klin. Wschr. 1937 II, p. 1528.
 — Virchows Arch. 300, 617 (1937).
 — Frankf. Z. Path. 52, 255 (1938).
 KRÖNKE. Z. klin. Med. 134, 698 (1938).
 LAYANI et NETTER. Bull. méd. 30, 598 (1939).
 LENDVAI. Wien. klin. Wschr. 1936 I.
 LICHTWITZ. Schw. med. Wschr. 22, 647 (1938).
 MACLAY-STOKES. J. of. Neur. 1938.
 MAINZER. Schw. med. Wschr. 23, 549 (1936).
 MALAGUZZI-VALERI. Erg. inn. Med. 58, 29 (1940).
 MENZEL. Z. Klin. Med. 131, 565 (1937).
 POPA. Presse méd. 1938 I, p. 663.
 PETRESCO. Bull. acad. med. roum. 4, 589 et 592 (1937).
 RAAB. Wien. klin. Wschr. 1936 I, p. 112.
 — Wien. klin. Wschr. 1937 I, p. 218.
 — Mitt. Volksgh. amt. Wien. 10, 253 (1937).
 REISS. Z. exper. Med. 101, 69 (1937).
 RIVOIRE. Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie.
 Paris, Masson et C^{ie}, 1937.
 ROUSSY et OBERLING. Presse méd. 92 (1933).
 SCRIBA. Virchows Arch. 297, 221 (1936).
 SCHEIDEGGER. Schw. med. Wschr. 38, 912 (1937).
 SELIGSOHN. Presse méd. 1938 II, p. 1931.
 TESSERAUX. Endokrinologie 18, 379 (1937).
 TELIATNIKOVA. Sovet. psichonevr. 3, 70 (1939).
 URBAN. Wien. klin. Wschr. 1937 II, p. 1122.
 VERŽAR. Funkt. der Nebennierenrinde. 1939.
 WESTMANN et JAKOBSON. Acta. obstetr. scand. (Stockholm) 17, 235
 (1937).
 WIJNBLADH et NIELSEN. Acta. chir. scand. 82, 125 (1939).

